

DOCKET NO.: 278599US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Hiroki OMORI, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HEREWITH

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP04/03904

INTERNATIONAL FILING DATE: March 23, 2004

FOR: PROCESS FOR PRODUCTION OF 2-CYANO-3-HYDROXY-N-(4-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)HEPT-2-EN-6-YNAMIDE AND PROCESS FOR PRODUCTION OF POLYMORPHS THEREOF

**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**

Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
Japan	2003-081335	24 March 2003
Japan	2003-176706	20 June 2003

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP04/03904. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

Customer Number
22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

PCT/JP2004/003904

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

23. 3. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 3 月 2 4 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 0 8 1 3 3 5
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 0 8 1 3 3 5]

出 願 人 藤 沢 薬 品 工 業 株 式 会 社
Applicant(s):

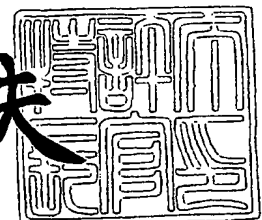
REC'D 13 MAY 2004	
WIPO	PCT

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 4 月 2 2 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出 証 番 号 出 証 特 2 0 0 4 - 3 0 3 4 3 8 6

【書類名】 特許願

【整理番号】 PFY-11082

【提出日】 平成15年 3月24日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 B01D 9/00
C30B 7/08
C30B 11/00

【発明の名称】 2-シアノ-3-ヒドロキシ-N-(4-トリフルオロ
メチルフェニル)ヘプター2-エン-6-インアミドの
結晶多形およびその製造方法

【請求項の数】 7

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤沢薬品工
業株式会社内

【氏名】 大森 浩喜

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤沢薬品工
業株式会社内

【氏名】 窪田 有克

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤沢薬品工
業株式会社内

【氏名】 藤井 洋介

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤沢薬品工
業株式会社内

【氏名】 五島 俊介

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市中心区道修町 3 丁目 4 番 7 号 藤沢薬品工業株式会社内

【氏名】 平林 敏

【特許出願人】

【識別番号】 000005245

【氏名又は名称】 藤沢薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100065248

【弁理士】

【氏名又は名称】 野河 信太郎

【電話番号】 06-6365-0718

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 014203

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9717876

【プルーフの要否】 要

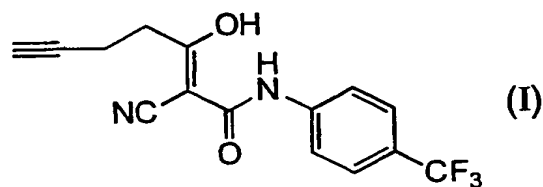
【書類名】 明細書

【発明の名称】 2-シアノ-3-ヒドロキシ-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ヘプタ-2-エン-6-インアミドの結晶多形およびその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 X線回折の 2θ において約 6.7° 、約 13.4° 、約 21.5° (図7のX線回折図)に特徴的なピークを有することを特徴とする、結晶多形を有する式(I):

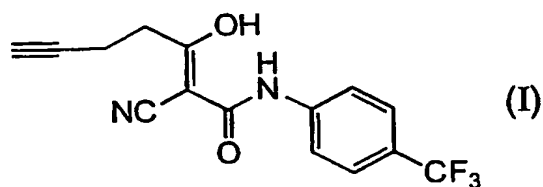
【化1】



の化合物のA形結晶。

【請求項2】 X線回折の 2θ において約 6.2° 、約 12.5° 、約 20.8° (図8のX線回折図)に特徴的なピークを有することを特徴とする、結晶多形を有する式(I):

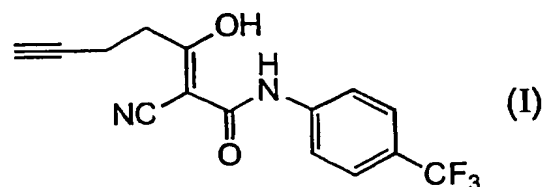
【化2】



の化合物のB形結晶。

【請求項3】 X線回折の 2θ において約 6.2° 、約 12.4° 、約 20.2° (図9のX線回折図)に特徴的なピークを有することを特徴とする、結晶多形を有する式(I):

【化3】



の化合物のC形結晶。

【請求項4】 式(I)の化合物をイソプロピルアルコールに溶解し、30℃付近まで冷却して析出した結晶を得ることを特徴とする、請求項1に記載のA形結晶の製造方法。

【請求項5】 式(I)の化合物をイソプロピルアルコールに溶解し、25℃付近まで冷却した後、攪拌下に熟成させて析出した結晶を得ることを特徴とする、請求項2に記載のB形結晶の製造方法。

【請求項6】 A形結晶をアセトン-水の混液に溶解し、5℃まで冷却して析出した結晶を得ることを特徴とする、請求項3に記載のC形結晶の製造方法。

【請求項7】 B形結晶をシクロヘキサンまたはn-ヘプタンから再結晶することを特徴とする、請求項1に記載のA形結晶の製造方法。

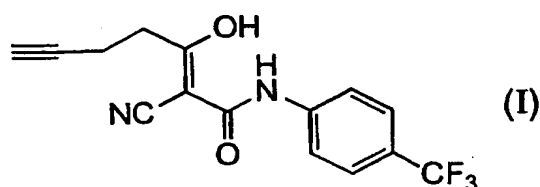
【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、式(I)：

【化4】



で表わされる2-シアノ-3-ヒドロキシ-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ヘプタ-2-エン-6-インアミド(以下、「化合物(I)」という)の結晶多形および該結晶多形の製造方法に関する。

【0002】

より具体的には、本発明は、免疫抑制活性を有する化合物(I)のA形結晶、B形結晶およびC形結晶からなる結晶多形、ならびにこれらの結晶多形の選択的製造方法に関する。

【0003】

【従来の技術】

化合物(I)は、リウマチ様関節炎および免疫性または非免疫性の慢性炎症性疾病、例えば、移植片対宿主病、移植における反応、ブドウ膜炎など、ならびに癌の治療において有用であり、その製造法は、特許文献1に開示されている。

【特許文献1】

特開平5-310672号公報

【0004】

化合物(I)は、上記の特許文献1の製造例14に具体的に記載されているが、この化合物が結晶多形を有することは、現在まで報告されていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

安全かつ有効な薬剤を製造するためには、薬剤の物理的特性の一貫性が不可欠である。同じ化合物の異なる結晶形は、非常に異なる物理的特性をもつ場合がある。結晶形の制御(すなわち、単一の結晶形を安定的に作ること)を実施しなければ、得られた結晶の結晶形の比率はバッチごとに不規則に変化することになる。したがって、一貫した物理的特性を有する物質を製造すること、すなわち、結晶形の制御は、薬剤の製造に際しきわめて重要な課題となる。

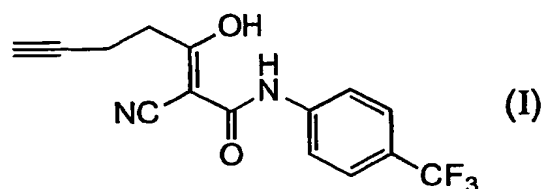
本発明は、化合物(I)に結晶多形が存在することを見出したことに基づき、該化合物の結晶多形の選択的、かつ効率良い製造方法を提供することを課題とするものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、化合物(I)：

【化5】



の精製過程で、偶然にも該化合物が結晶多形を有することを見出した。そして、化合物(I)の再結晶溶媒を選択し、再結晶温度を制御することにより、化合物(I)のA形結晶、B型結晶およびC型結晶が選択的に得られることを見出して本発明を完成した。

【0007】

本発明によれば、化合物(I)のA型結晶、B形結晶およびC型結晶からなる結晶多形、およびそれらの選択的製造方法が提供される。

【0008】

【発明の実施の形態】

本発明によれば、以下に説明するように、再結晶の際の溶媒や温度等の条件を選択することにより、化合物(I)のA形結晶、B形結晶およびC形結晶をそれぞれ選択的に得ることができる。

すなわち、化合物(I)の結晶をイソプロピルアルコールに溶解し、30℃まで冷却し、析出した結晶をろ取することにより、図1のIR(KBr)スペクトルを示し、図4のDSC吸熱曲線を示し、図7のX線回折図を示す、化合物(I)のA形結晶を得ることができる。

【0009】

また、化合物(I)の結晶をイソプロピルアルコールに溶解し、25℃まで冷却し、その後4時間攪拌を継続して析出した結晶をろ取することにより、図2のIR(KBr)スペクトルを示し、図5のDSC吸熱曲線を示し、図8のX線回折図を示す、化合物(I)のB形結晶を得ることができる。

【0010】

さらに、化合物(I)の結晶またはA形結晶をアセトン-水の混液に溶解し、5℃まで冷却し、その後1時間攪拌を継続して析出した結晶をろ取することにより

、図3のIR(KBr)スペクトルを示し、図6のDSC吸熱曲線を示し、図9のX線回折図を示す、化合物(I)のC形結晶を得ることができる。

また、化合物(I)のB形結晶をn-ヘプタンまたはシクロヘキサンから再結晶することによりA形結晶を製造することもできる。

【0011】

化合物(I)の各結晶形の安定性を、DSC吸熱試験による測定結果に基づいて検討したところ、これら結晶多形の安定性は、B形結晶>C形結晶>A形結晶の順に安定であることが判明した。

【0012】

以下の実施例は本発明をより詳細に説明するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

【実施例】

【0013】

製造例1

(1) 4-トリフルオロメチルシアノアセトアニリドの製造

窒素置換した反応容器にシアノ酢酸63.4kgおよびテトラヒドロフラン700Lを加え、攪拌し、溶解した。この溶液を内温0~10℃に冷却した後、N-メチルモルホリンを約1時間かけて滴下し、次いで4-トリフルオロメチルアニリン100.0kgを滴下した。この溶液に、クロロ炭酸イソプロピル91.3kgを内温0~10℃で約1時間かけて滴下した後、同温度で約1~2時間攪拌した。

反応終了後、反応液に水200Lを加え分液した。有機層(上層)を16.7%食塩水で洗浄後、イソプロピルアルコール400Lを加え、液量が400Lになるまで減圧濃縮した。さらに、イソプロピルアルコール400Lを加え、同様に液量が400Lになるまで減圧濃縮した。

この濃縮液にイソプロピルアルコール100Lを加え、次いで水500Lを内温20~30℃で約1時間かけて滴下し、同温度で1時間攪拌した後に、この晶析液を内温0~10℃に冷却し、同温度で1時間攪拌し、熟成した。生じた結晶をろ取し、乾燥して、4-トリフルオロメチルシアノアセトアニリド134.5k

g を収率 95.0% で得た。

【0014】

(2) 2-シアノ-3-ヒドロキシ-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ヘプタ-2-エン-6-インアミドの製造

予め窒素置換した反応容器に 4-ペンチン酸 61.9 kg およびアセトン 420 L を加え、攪拌し、溶解した。この溶液を 10~15℃ まで冷却した後、炭酸カリウム 174.4 kg を加えた。生じた懸濁液を 40~45℃ に昇温した後、上記の(1)で得られた生成物 120 kg のアセトン溶液 540 L を加えた。この反応液に、クロロ炭酸イソプロピル 64.5 kg を 40~45℃ で約 1 時間かけて滴下し、同温度でさらに 30 分間攪拌した。

反応液を水 840 L に 10~45℃ で加え、17.5% 塩酸溶液(水 90 L と濃塩酸 90 L との混液)を 20~35℃ にて 30 分間かけて滴下し、析出物を溶解した後、さらに 30 分間攪拌した。

その後、17.5% 塩酸溶液(水 45 L と濃塩酸 45 L との混液)を 20~35℃ で 1 時間かけて滴下し、結晶を析出させ、析出液を 35~45℃ に昇温し、約 1 時間攪拌し、熟成させる。20~30℃ まで冷却した後、同温度で約 2 時間晶析させ、熟成させた。さらに 17.5% 塩酸溶液(水 45 L と濃塩酸 45 L との混液)を 20~35℃ で 1 時間かけて滴下した後、析出液を 35~45℃ に昇温し、約 1 時間攪拌し、熟成させた。20~30℃ まで冷却した後、同温度で約 2 時間晶析させ、熟成させた。

生じた結晶をろ取し、化合物(I)に相当する標題の化合物 136.2 kg を収率 84.0% で得た。

【0015】

製造例 2

2-シアノ-3-ヒドロキシ-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ヘプタ-2-エン-6-インアミドの製造

予め窒素置換した反応容器に、4-トリフルオロメチルシアノアセトアニリド 87.0 kg、4-ペンチン酸 56.1 kg およびテトラヒドロフラン 618.7 kg を加え、25~30℃ で攪拌下に溶解した。この溶液に粉碎した炭酸カリウム

158.1 kg を加え、攪拌下に懸濁した。この懸濁液にクロロ炭酸イソプロピル 93.5 kg およびテトラヒドロフラン 77.3 kg の混液を、反応温度を 35℃以上 50℃以下に保ちながら攪拌下に 2 時間にわたり滴下した。滴下終了後、反応混合物を同温度でさらに 2 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物にトルエン 677.3 kg を加え、10～15℃に冷却した。この反応混合物に塩酸 207.1 kg および水 783 L の混液を、反応混合物の温度を 25℃以下に維持するように攪拌下に滴下した。滴下終了後さらに 5 分間攪拌し、攪拌を停止して静置した。2 層に分離した後、分液し、上層に 16.7% 食塩水 435 L を加え、室温で 5 分間攪拌し、攪拌を停止して静置した。2 層に分離した後、分液し、上層を減圧濃縮し、435 L の濃縮物を得た。この濃縮物にトルエン 376.3 kg を加え、再度減圧濃縮して 435 L の濃縮物を得た。この濃縮物に液温を 40℃以下に保ちながらトルエン 376.3 kg を加え、次いで、液温を 20～30℃に維持しながら 1 時間攪拌後、液温を 0～10℃に冷却して 1 時間攪拌し、同温度下に 2 時間静置した。析出した結晶をろ取し、トルエン 150.5 kg、50% イソプロピルアルコール水溶液 174 L および水 174 L で順次洗浄し、真空中 40℃で乾燥した。化合物(I)に相当する標題の化合物の粗結晶 98.7 kg を得た。収率 84.0%。

【0016】

実施例 1

2-シアノ-3-ヒドロキシ-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ヘプタ-2-エン-6-インアミドの A 形結晶の製造

上記の製造例 1-(2) で得られた化合物の粗結晶 3.5 kg をイソプロピルアルコール 105 L に懸濁し、78℃で溶解する。この溶液を攪拌下に 30℃まで冷却した後、攪拌を停止した。析出した結晶を同温度で直ちにろ別し、結晶をイソプロピルアルコール 7 L で洗浄し、減圧乾燥して、A 形結晶 2.78 kg を得た。収率 79.4%。

【0017】

この A 形結晶は、DSC 吸熱試験において 175℃で吸熱反応を示し、さらに X 線回折の 2θにおいて 6.7、13.4、21.5° に特徴的なピークを示した

。本結晶のIR(KBr)スペクトル、DSC吸熱曲線およびX線回折図をそれぞれ図1、図4および図7に示す。

IR_{KBr}(cm⁻¹); 3310, 2220, 1634, 1592, 1556, 1417, 1329, 1159, 1118, 1071, 958, 844, 658, 648。

【0018】

実施例2

2-シアノ-3-ヒドロキシ-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ヘプタ-2-エン-6-インアミドのB形結晶の製造

前記の製造例1-(2)で得られた化合物の粗結晶10.0gをイソプロピルアルコール300mLに加え、78℃で溶解する。この溶液を攪拌下に25℃まで冷却後、同温度(22~25℃)で19時間攪拌した。析出した結晶を同温度でろ別し、結晶をイソプロピルアルコール120mLで洗浄し、減圧乾燥して、B形結晶8.87gを得た。収率88.7%。

【0019】

このB形結晶は、DSC吸熱試験において92および175℃で吸熱反応を示し、さらにX線回折の2θにおいて6.2、12.5、20.8°に特徴的なピークを示した。本結晶のIR(KBr)スペクトル、DSC吸熱曲線およびX線回折図をそれぞれ図2、図5および図8に示す。

IR_{KBr}(cm⁻¹); 3311, 2217, 1635, 1614, 1594, 1418, 1399, 1322, 1269, 1163, 1125, 1116, 1073, 1020, 970, 843, 666, 659, 592, 525。

【0020】

実施例3

2-シアノ-3-ヒドロキシ-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ヘプタ-2-エン-6-インアミドのC形結晶の製造

上記の製造例1-(2)で得られた粗結晶10gをアセトン100mLに溶解した。この溶液に14~15℃で水100mLを滴下した後、同温度(15℃)で2時間攪拌した。同温度(15℃)で析出した結晶をろ取し、アセトン-水の混液2

0 mL で洗浄後、減圧乾燥して、C 形結晶 9.35 g を得た。収率 93.5%。

【0021】

この C 型結晶は、DSC 吸熱試験において 88 および 174.5℃ で吸熱反応を示し、さらに X 線回折の 2θ において 6.2、12.4、20.2° に特徴的なピークを示した。本結晶の IR (KBr) スペクトル、X 線回折図および DSC 吸熱曲線をそれぞれ図 3、図 6 におよび図 9 に示す。

IR_{KBr} (cm⁻¹); 3309, 2221, 1590, 1554, 1417, 1388, 1328, 1162, 1118, 1072, 1018, 847, 664, 647。

【0022】

実施例 4

2-シアノ-3-ヒドロキシ-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ヘプタ-2-エン-6-インアミドの B 形結晶から A 形結晶の製造

上記の製造例 1-(2) で得られた化合物の粗結晶 16 g をシクロヘキサン 320 mL に懸濁し、75℃ から還流温度で 2 時間攪拌した。結晶をろ取し、シクロヘキサン 32 mL で洗浄後、減圧乾燥して、A 形結晶 9.35 g を得た。収率 95.0%。本結晶の IR (KBr) スペクトル、DSC 吸熱曲線および X 線回折図は、上記の実施例 1 で得られた A 形結晶のそれらと完全に一致した。

IR_{KBr} (cm⁻¹); 3310, 2220, 1634, 1592, 1556, 1417, 1329, 1159, 1118, 1071, 958, 844, 658, 648。

【0023】

実施例 5

2-シアノ-3-ヒドロキシ-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ヘプタ-2-エン-6-インアミドの B 形結晶から A 形結晶の製造

上記の実施例 2 で得られた B 形結晶 5.0 g を n-ヘプタン 250 mL に加え 2 時間加熱還流した。結晶をろ取し、n-ヘプタン 40 mL で洗浄後、減圧乾燥して、A 形結晶 4.4 g を得た。収率 95.0%。

本結晶の IR (KBr) スペクトル、DSC 吸熱曲線および X 線回折図は、実施

例 1 で得られた化合物 (I) の A 形結晶のそれらと完全に一致した。

IR_{KBr} (cm⁻¹); 3310, 2220, 1634, 1592, 1556, 1417, 1329, 1159, 1118, 1071, 958, 844, 658, 648。

【0024】

【発明の効果】

本発明によれば、化合物 (I) の A 形結晶、B 形結晶および C 形結晶からなる結晶多形体を選択的に製造でき、室温付近で安定な B 形結晶を効率良く製造できる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

化合物 (I) の A 形結晶の IR スペクトルである。

【図 2】

化合物 (I) の B 形結晶の IR スペクトルである。

【図 3】

化合物 (I) の C 形結晶の IR スペクトルである。

【図 4】

化合物 (I) の A 形結晶の DSC 吸熱試験による測定結果である。

【図 5】

化合物 (I) の B 形結晶の DSC 吸熱試験による測定結果である。

【図 6】

化合物 (I) の C 形結晶の DSC 吸熱試験による測定結果である。

【図 7】

化合物 (I) の A 形結晶の X 線回折図である。

【図 8】

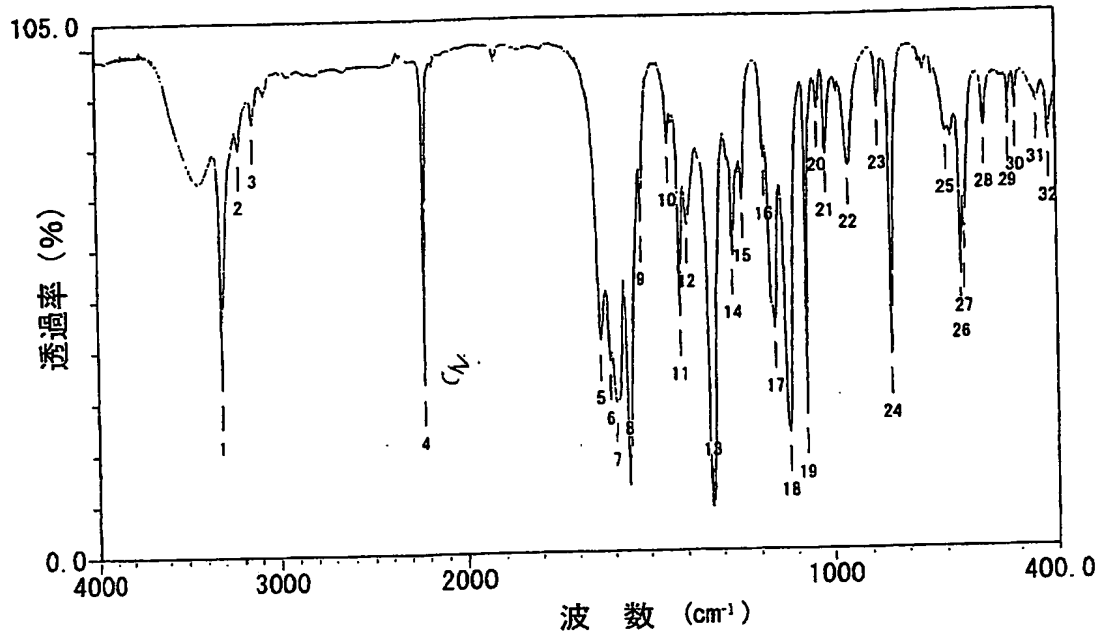
化合物 (I) の B 形結晶の X 線回折図である。

【図 9】

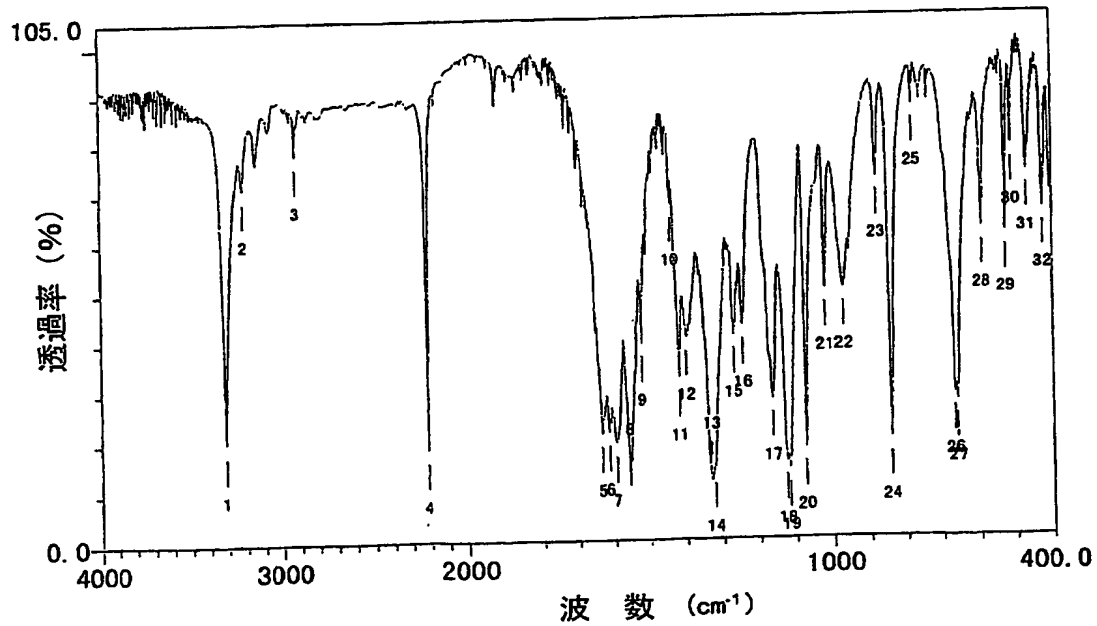
化合物 (I) の C 形結晶の X 線回折図である。

【書類名】 図面

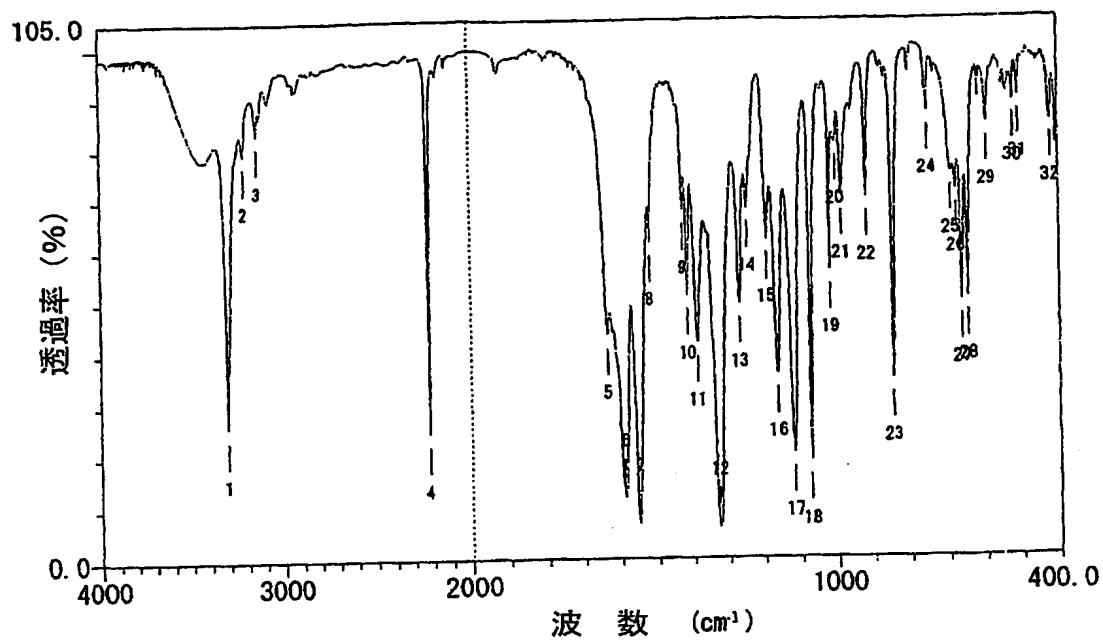
【図 1】



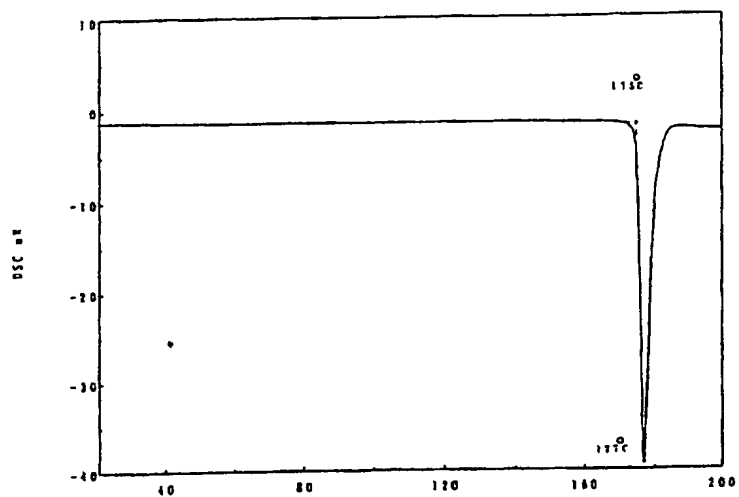
【図 2】



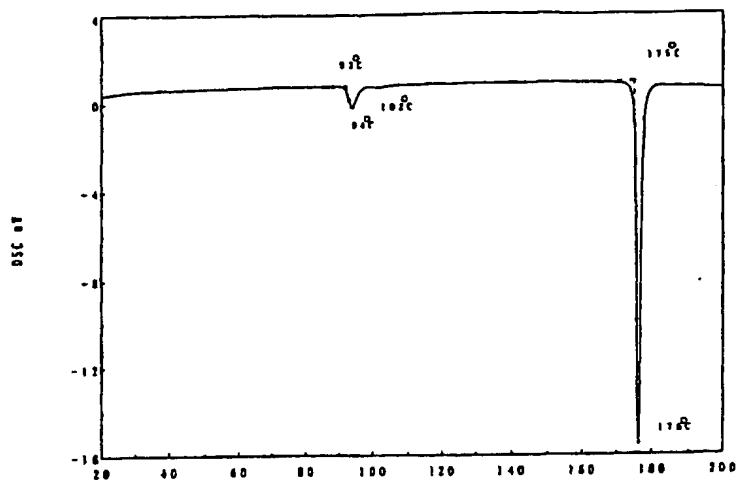
【図 3】



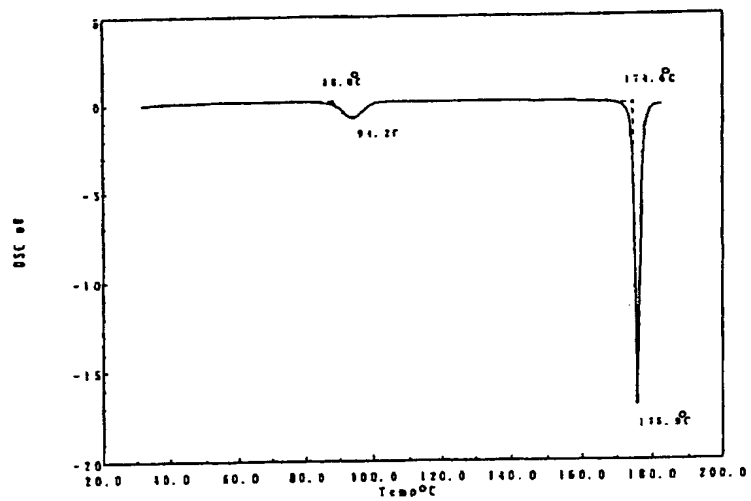
【図 4】



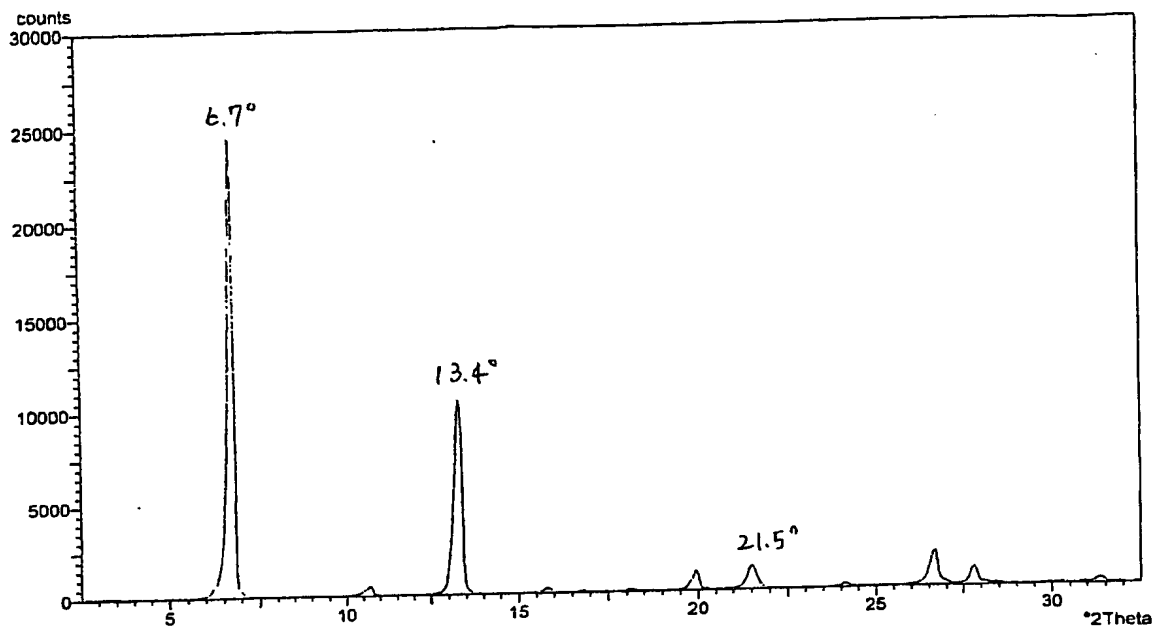
【図 5】



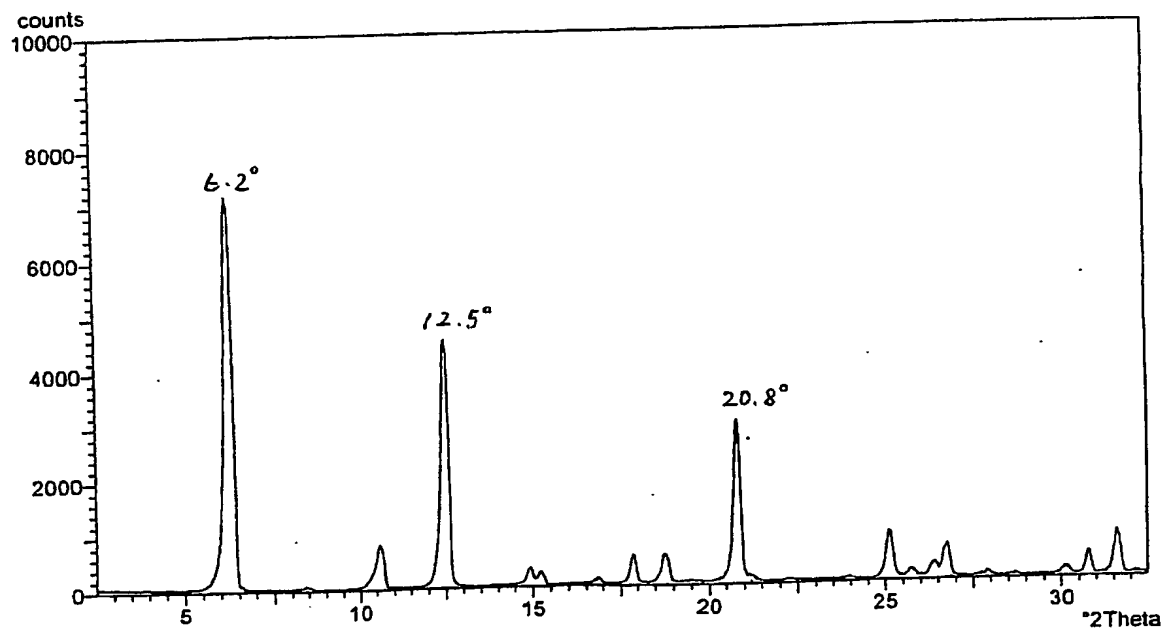
【図 6】



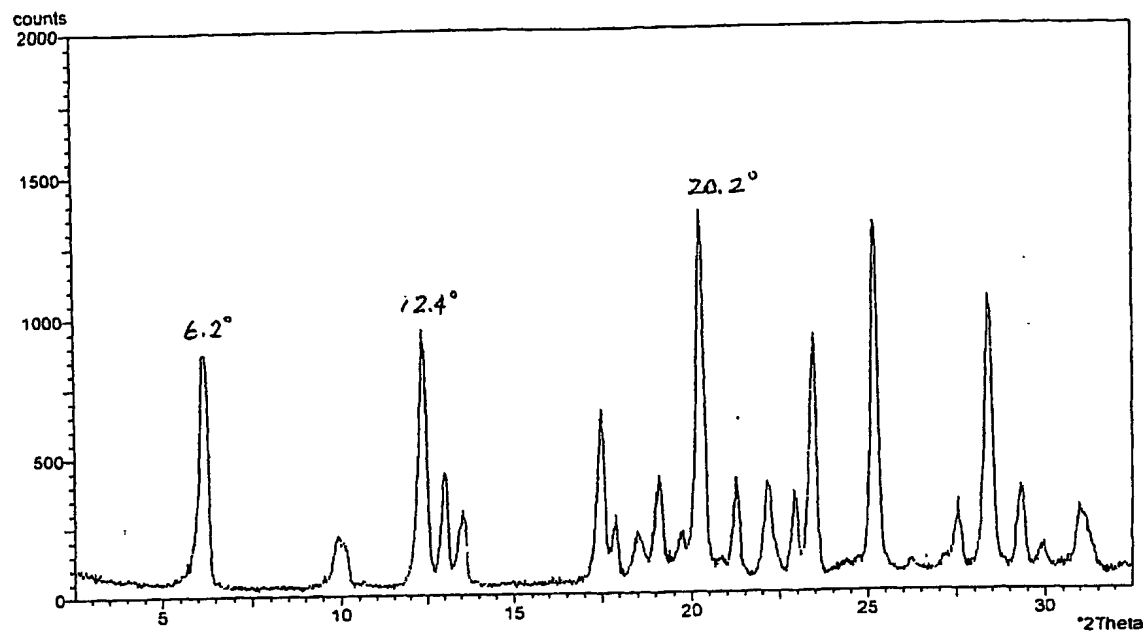
【図 7】



【図 8】



【図 9】



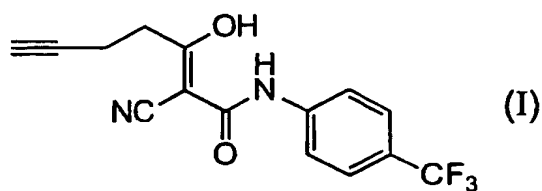
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 免疫抑制活性を有する化合物(I)の結晶多形の選択的製造法を提供する。

【解決手段】 化合物(I)を再結晶する際に、再結晶溶媒を選択し、温度および/または結晶析出時間を制御することにより化合物(I)のA形結晶、B形結晶およびC型結晶を選択的に製造する。

【化1】



【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 0 8 1 3 3 5

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 5 2 4 5]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 1 7 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 4 番 7 号

氏 名

藤沢薬品工業株式会社